



Faculdade de Ciências da Educação e Saúde - FACES

Curso de Medicina

**Daniel Valões Dytz**

**ANÁLISE DOS PROGRAMAS DE PREVENÇÃO DE GRAVIDEZ DURANTE  
TRATAMENTO COM ISOTRETINOÍNA EM DIVERSOS PAÍSES:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA E UM RELATO DE CASO DE TERATOGENIA**

Brasília - DF

2019



**Daniel Valões Dytz**

**ANÁLISE DOS PROGRAMAS DE PREVENÇÃO DE GRAVIDEZ DURANTE  
TRATAMENTO COM ISOTRETINOÍNA EM DIVERSOS PAÍSES:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA E UM RELATO DE CASO DE TERATOGENIA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao curso de Medicina do UNICEUB  
para obtenção de Título de Médico

Orientadora:

Professora Andréa Lopes Ramires Kairala

Brasília - DF

2019

**DYTZ, Daniel V.**

**Análise dos Programas de Prevenção de Gravidez  
durante tratamento com isotretinoína em diversos  
países: uma revisão de literatura e um relato de  
caso de teratogenia**

**TCC - UniCEUB**

**Orientadora: Andrea Lopes Ramires Kairala**

**CURSO DE MEDICINA DO UNICEUB**  
**TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO - TCC**

**DATA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**ORIENTADOR: ANDREA LOPES RAMIRES KAIRALA**

**1º EXAMINADOR:** \_\_\_\_\_

**2º EXAMINADOR:** \_\_\_\_\_

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço e dedico este trabalho a Deus, à minha esposa Raissa e aos meus pais Edison e Denise. O amor de vocês é essencial para mim.

## **EPÍGRAFE**

“The physician's duty is not to stave off death or return patients to their old lives, but to take into our arms a patient and family whose lives have disintegrated and work until they can stand back up and face, and make sense of, their own existence.”

— **Paul Kalanithi**

## **LISTA DE ILUSTRAÇÕES**

### **FIGURAS**

Tabela 1: Principais efeitos adversos do uso de Isotretinoína .....	Página 2
Tabela 2: Principais e feitos teratogênicos da Isotretinoína .....	Página 2
Tabela 3: Critérios avaliados pelo programa IPLEDGE.....	Página 14
Tabela 4: Critérios avaliados pelo Protocolo Brasileiro.....	Página 14

### **IMAGENS**

Figura 1.....	Página 18
---------------	-----------



### **Lista de abreviaturas e siglas:**

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
CLIA	Clinical Laboratory Improvement Amendments
EUROmediCAT	European research consortium dedicated to improving medication safety in pregnancy
FDA	Food and Drug Administration
IPLEDGE	Programa de Prevenção de Gestação dos Estados Unidos
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
Medicare	Publicly Funded Universal Health Cares System
NHI	National Health Index
NSC	National Skin Center
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PubMed	Ferramenta de Acesso à base de dados MEDLINE
PPP	Pregnancy Prevention Program
SMART	System to Manage ACCutane Related Teratogenicity
UNICEUB	Centro Universitário de Brasília

## SUMÁRIO

Introdução .....	1
Objetivos.....	3
Materiais e métodos.....	3
Resultados .....	3
Discussão .....	15
Conclusão .....	16
Relato de caso .....	17
Referências .....	19

**ANÁLISE DOS PROGRAMAS DE PREVENÇÃO DE GRAVIDEZ DURANTE  
TRATAMENTO COM ISOTRETINOÍNA EM DIVERSOS PAÍSES:  
UMA REVISÃO DE LITERATURA E UM RELATO DE CASO DE TERATOGENIA**

**RESUMO**

**Introdução:** A isotretinoína ou ácido retinóico é uma medicação altamente efetiva para o tratamento de acne vulgar que apresenta elevado potencial teratogênico. O Brasil carece de um programa para o uso seguro da medicação. **Objetivo:** avaliar os critérios dos Programas de Prevenção de Gravidez durante o tratamento com Isotretinoína em vigor em diversos países e, por fim, relatar um caso de teratogenia por exposição fetal à isotretinoína. **Materiais e métodos:** Foram utilizadas as plataformas online PubMed e Medline para busca de artigos. Os termos utilizados foram “isotretinoin, pregnancy” e “isotretinoin prevention and program”. A busca resultou em 390 artigos e 32 artigos respectivamente. **Resultados:** Após realizada análise dos artigos, 48 artigos foram incluídos. **Conclusão:** Os estudos analisados revelam que os Programas em vigor nos Estados Unidos, Canadá, Europa, Turquia, Austrália, Nova Zelândia e Singapura estão de acordo com as orientações do fabricante, o que não impede que novos casos de teratogenia ocorram nesses países. No Brasil, o protocolo para a prescrição de isotretinoína requer alterações para estar de acordo com tais orientações. É imperativo que no país seja implementado um Programa de Prevenção de Gravidez efetivo para prevenção do uso da medicação por mulheres em idade fértil.

Palavras-chave: Isotretinoína. Ácido retinóico. Teratogenia. Exposição fetal. Programa de prevenção de gravidez.

**ANALYSIS OF PREGNANCY PREVENTION PROGRAMS DURING TREATMENT  
WITH ISOTRETINOIN IN DIFFERENT COUNTRIES:  
A REVIEW OF THE LITERATURE AND A CASE REPORT OF TERATOGENY**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Isotretinoin or retinoic acid is a medication highly effective for treatment of acne vulgaris. Although it has a high risk of teratogenicity. Brazil still lacks an efficient regulation for the safe prescription of the medication to women of childbearing age. **Objetives:** This study aims to analyze the effectiveness and requirements of the current Pregnancy Prevention Programs (PPP) during treatment with Isotretinoin in different countries. Furthermore, it aims to report a case of fetal exposure to the medication. **Material and method:** Research was performed using the electronic platforms PubMed and Medline with the following terms in english: “isotretinoin, pregnancy” and “isotretinoin prevention and program”. **Results:** After analysis 48 articles were included. **Conclusion:** Studies that were reviewed in this research revealed current PPP in many different countries. In countries such as the United States, Canada, Europe, Turkey, Australia, New Zealand, Singapore the Programs are compliant with the recommendations of the manufacturer. However these PPP are not effectively capable of preventing the occurrence of new cases of teratogeny. In Brazil, the protocol for the prescription of isotretinoin contains flaws. Changes are mandatory in order to be fully compliant with the manufacturer orientation. Finally, implementation of a stringent and effective PPP is imperative in Brazil to prevent fetal exposure and teratogenicity in women of childbearing age.

Key-words: Isotretinoin. Retinoic-acid. Teratogeny. Fetal exposure. Pregnancy prevention program.

## 1. INTRODUÇÃO

Teratogenicidade de uma medicação é definida pelo seu potencial de causar anomalias congênitas quando utilizadas antes ou durante a gestação, o que pode significativamente impactar no equilíbrio do risco-benefício em seu uso<sup>1</sup>.

A isotretinoína, ou ácido retinóico, desde 1979 tem demonstrado elevada eficácia na indução de remissão de acne cística severa<sup>2</sup>. O ácido retinóico age induzindo uma redução na produção de sebo, inibindo assim a colonização de bactérias sebo-dependentes, como a *Propionibacterium acnes*, que contribui intensamente para a inflamação associada à acne vulgar<sup>3,4</sup>. Além disso, o mesmo promove redução na hiperqueratinização folicular e age com efeitos imunomoduladores reduzindo a expressão gênica de receptores toll-like do tipo 2 (TLR-2) em monócitos, sugerindo o seu potencial em tratamentos de doenças inflamatórias causadas por desregulação de atividade de TLR-2<sup>5,6</sup>.

Enquanto efetiva no tratamento de acne vulgar, a isotretinoína também é um potente teratógeno. Com apenas 12 meses de aprovação pelo *US Food and Drug Administration* (FDA) em 1982, foram reportados 29 casos de teratogenia em gestantes<sup>7</sup>. Em 1985 um estudo realizado por Lammer et al. apresentou o espectro estrutural de malformações de 21 neonatos afetados. Destes, 17 apresentavam alterações em regiões craniofaciais, 12 com alterações cardiológicas, 18 com alterações morfológicas do sistema nervoso central e 7 apresentaram anormalidades do desenvolvimento tímico, estimando-se que aproximadamente 20-35% dos fetos expostos à isotretinoína desenvolvem tais alterações estruturais<sup>8</sup>. Além disso até 60% das crianças expostas que não apresentam alterações físicas grosseiras podem apresentar atraso no desenvolvimentocognitivo ou alterações comportamentais<sup>9</sup>. Outros efeitos adversos além do seu potencial teratogênico incluem xerose, quelite, hipertrigliceridemia e aumento do risco de sintomas depressivos e de predisposição ao suicídio<sup>10</sup>.

Tabela 1	
Sistema	Efeitos adversos do uso de Isotretinoína
Psíquico	Distúrbios do humor; depressão;
Pele e fâneros	Queilite, ressecamento de pele e mucosas; eritema facial, eczema, queda de cabelo, paroníquia e granuloma piogênico;
Sistema Digestivo	Náusea, hepatite, pancreatite, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia;
Visual	Fotofobia, redução de visão noturna, ceratite;
Músculo esquelético	Mialgia, artralgia, astenia;
Imunológico	Susceptibilidade aumentada para infecções cutâneas ( <i>S. aureus</i> );

Tabela 2	
Sistema	Efeitos teratogênicos da Isotretinoína
Auditivo	Microtia, anotia, agenesia de conduto interno ou externo;
Craniofacial	Fenda palatina, micrognatismo,, hipertelorismo ocular, microftalmia;
Sistema nervoso	Microencefalia, paralisia de nervo facial, hidrocefalia, malformações corticais, malformações cerebelares;
Cardiovascular	Tetralogia de Fallot, defeitos septais, transposição de grandes vasos, hipoplasia de arco aórtico;
Paratireoides e Timo	Hipoplasia, aplasia, ectopia;
Cognitivo	Retardo mental, distúrbio de aprendizagem, distúrbio de comportamento;
Gestacional	Abortamento;

**Tabelas 1 e 2-** principais efeitos adversos e teratogênicos da isotretinoína.

Fonte: BROWNE H, 2014

O caso apresentado ao final deste trabalho evidencia a ação teratogênica sobre o sistema auditivo, cardiovascular e gastrointestinal. Estudos analisados não expõem os efeitos da medicação sobre o desenvolvimento anatômico do trato gastrointestinal, todavia esse efeito é encontrado no relato de caso ao final.

Devido a esse elevado potencial de má formação fetal, nos anos subsequentes, em diversos países foram implementados programas de prevenção de gestação durante o uso da isotretinoína tendo em vista promover uma redução de casos de teratogenia.

## 2. OBJETIVOS

O presente estudo objetiva avaliar os critérios utilizados por Programas de Prevenção de Gravidez vigente em diferentes países ao redor do mundo e, por fim, relatar caso de teratogenia por exposição fetal à isotretinoína.

## 3. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram consultadas as plataformas online PubMed e Medline para busca de artigos em 20 de julho de 2018. Os termos utilizados foram “*isotretinoin, pregnancy*” e “*isotretinoin pregnancy prevention and program*”. A busca resultou em 390 artigos e 32 artigos respectivamente. Títulos e resumos foram utilizados para a análise inicial, seguidos de revisão integral dos artigos. Somente estudos publicados na língua inglesa ou portuguesa foram incluídos. Inicialmente o período de publicação analisado seria nos últimos dez anos, porém optou-se por analisar artigos publicados desde a aprovação do uso da isotretinoína em 1979.

## 4. RESULTADOS

Após análise dos artigos, 48 estudos foram incluídos. Nessa pesquisa foram encontrados programas de prevenção de Gravidez durante o uso de isotretinoína nos seguintes países Estados Unidos, Canadá, Bélgica, Dinamarca, Noruega, Países Baixos, Itália, Reino Unido, Turquia, Austrália, Nova Zelândia, Singapura e Brasil.

### **Estados Unidos**

Nos Estados Unidos, em 1988, foi criado um Programa de Prevenção de Gravidez (PPP – *Pregnancy Prevention Program*), o qual recomendava aos prescritores da medicação orientar pacientes em idade fértil a seguirem três passos: assinar um termo de consentimento, obter um teste de gravidez negativo 7 dias antes de iniciar a terapia e utilizar dois métodos contraceptivos

durante o uso da medicação<sup>12</sup>. Apesar da implementação desse programa, ainda houve relatos de exposição fetal à isotretinoína, o que fez com que o FDA revisasse o Programa em vigor.

Em 2002, o FDA criou o programa *System to Manage ACCutane Related Teratogenicity* (SMART) que acrescentou os seguintes requisitos: ampliação para dois testes de gravidez laboratoriais negativos prévios ao tratamento; aprimoramento das orientações acerca dos riscos de teratogenicidade e utilização de formulários a serem preenchidos pelo prescritor da medicação, tendo em vista enfatizar a necessidade de orientação adequada da paciente<sup>13</sup>. Com esse programa farmacêuticos passaram a liberar a medicação apenas se tais requisitos de qualificação tivessem sido devidamente preenchidos pelo prescritor<sup>14</sup>. Embora o Programa SMART tenha gerado uma redução de 23% do número de prescrições<sup>15</sup> e até 15% de aumento em resultados de gravidez pré-terapia, a incidência de gravidez nas pacientes durante o tratamento não sofreu redução significativa quando comparada ao primeiro programa<sup>14</sup>.

Em 2006, o programa americano atual, chamado iPLEDGE, entrou em vigor visando assegurar que nenhuma paciente inicie o uso da medicação estando grávida ou que nenhuma paciente engravide durante o tratamento. Para tanto, o programa requer o registro dos seus distribuidores, dos profissionais de saúde que a prescrevem, dos farmacêuticos que a fornecem e dos pacientes que irão fazer seu uso. Requer também o preenchimento de critérios mensais de qualificação para que o paciente receba a prescrição e realize a retirada da medicação. Os critérios incluem orientar o paciente sobre os efeitos adversos do uso da medicação; as pacientes em idade fértil devem comprometer-se a realizar pelo menos dois métodos contraceptivos um mês antes, durante e um mês após o uso da isotretinoína. Além disso, a paciente deve apresentar dois exames de gravidez de urina ou de sangue com uma sensibilidade de pelo menos 25 mUI/ml antes de receber a primeira prescrição médica. O segundo exame de gravidez deve ser realizado em um laboratório com o selo *Clinical Laboratory Improvement Amendments* (CLIA). Mensalmente, antes de receber cada prescrição, a paciente deve apresentar novamente o resultado



negativo de um novo exame de gravidez. A cada mês, o médico prescritor deve analisar resultados laboratoriais e os dois métodos contraceptivos que a paciente realiza, relatando-os na plataforma online do programa para que o farmacêutico seja autorizado a liberar a medicação para a paciente<sup>16</sup>.

Apesar de ser o programa mais restritivo, estudos de análise de efetividade do programa iPLEDGE não demonstram redução do risco de exposição fetal ao longo dos últimos anos<sup>17</sup>. Os novos requerimentos não foram eficazes em reduzir a taxa de gravidez durante o uso da medicação<sup>18</sup>.

### **Canadá**

O Canadá não adota o programa iPLEDGE, contudo o seu PPP segue as recomendações dadas em 1988 pela *Roche*®, primeiro fabricante da medicação. O mesmo requer preenchimento de termo de consentimento por escrito, dois exames laboratoriais de gravidez negativos prévios ao início do tratamento e realização de dois métodos contraceptivos durante o tratamento<sup>19</sup>.

Boucher et al<sup>20</sup> em 2006 publicou um estudo, realizado em Quebec entre novembro de 2003 e julho de 2004, com 45 mulheres em idade fértil, de 14 anos de idade ou mais, que foram tratadas com isotretinoína no momento ou nos 6 meses precedentes. O objetivo do estudo foi verificar, através de um questionário padronizado realizado por entrevista telefônica, se os médicos prescritores orientavam suas pacientes de acordo com as recomendações de prevenção de gravidez do fabricante; e, também, avaliar se as mulheres compreendiam tais orientações e se seguiam adequadamente as medidas preventivas de uma possível gravidez.

Com relação às orientações dadas pelos médicos, o estudo revelou que 93.3% dos médicos afirmam ter discutido com seus pacientes sobre os riscos de teratogenicidade da medicação; 35,5% forneceu material por escrito sobre os riscos; 4,4% forneceu material por

escrito sobre métodos contraceptivos; 60% orientou a utilização de ao menos 2 métodos; 28,9% orientou a iniciar método contraceptivo por ao menos 1 mês antes do início do tratamento; 20% solicitou que a paciente aguardasse o período menstrual seguinte para iniciar o tratamento; 40% orientou a paciente a continuar os dois métodos contraceptivos por ao menos 1 mês após a última dose do tratamento; 44,4% prescreveu um exame laboratorial de gravidez prévio ao tratamento; 13,3% dos médicos prescreveu exame laboratorial de gravidez mensalmente e 13,3% exigiram o preenchimento de termo de consentimento livre e esclarecido<sup>20</sup>.

Acerca da compreensão de evitar gravidez durante o uso da medicação, 89% das pacientes relataram ter lido a bula da medicação, 98% disseram que as informações eram claras e todas as mulheres afirmaram que sabiam que não deveriam engravidar enquanto fizessem o uso da isotretinoína<sup>20</sup>.

Ao avaliar a conformidade das pacientes quanto as recomendações, apenas 18% das pacientes relatou ter aguardado o período menstrual seguinte para iniciar o tratamento; 78% não realizou 2 métodos contraceptivos; 46,6% realizou apenas um método e 7% teve relação sexual sem realizar método contraceptivo algum<sup>20</sup>.

Considerando que meramente informar os riscos demonstrou-se insuficiente para modificar o comportamento de utilizar método contraceptivo efetivo, este estudo evidenciou que os médicos devem sempre preencher todos os critérios recomendados pelo PPP. Apenas orientá-las acerca dos riscos foi insuficiente, já que as pacientes não aparentaram compreender plenamente as possíveis consequências de uma gestação com exposição fetal à isotretinoína ou não agiram em conformidade<sup>20</sup>.

Outro estudo recente foi realizado em 4 províncias canadenses (British Columbia, Saskatchewan, Manitoba e Ontário) durante o período de 1996 e 2011, que analisou um total de 59271 pacientes em tratamento com isotretinoína. O mesmo revelou que de 24,3% a 32,9% das

pacientes receberam prescrição de contraceptivo oral durante o tratamento. A taxa de gravidez durante o tratamento foi de 3,1 mulheres a cada 1000. Porém, tendo em vista expandir a abrangência da análise de exposição fetal, avaliou-se também o período de 42 semanas após o término do tratamento. Dessa maneira, a taxa de gravidez estimada elevou-se para 24,9 a cada 1000 pacientes, sendo que 90,4% das gestações resultaram em abortamento espontâneo ou sofreram intervenção cirúrgica e 9,3% dos nascidos vivos expostos apresentaram alguma malformação congênita<sup>21</sup>.

Diversos fatores podem ter contribuído para o aumento de probabilidade de exposição fetal. Primeiro fator, a venda de produtos genéricos por companhias que não se comprometem em orientar os prescritores e pacientes adequadamente<sup>22</sup>. Segundo, um aumento na quantidade de pacientes em uso da medicação e uma maior prevalência de prescrições para o tratamento de acne moderada<sup>23</sup>. Um estudo populacional em Quebec revelou que 64% dos pacientes não apresentavam histórico de uso de outras medicações ou terapias alternativas anti-acne prévias<sup>24</sup>. Por fim, o risco de exposição também pode ter sido aumentado pela disponibilidade de aquisição online da medicação sem a necessidade de prescrição ou informação apropriada sobre os seus potenciais riscos<sup>25</sup>.

## **Europa**

Na Europa, o primeiro PPP para a isotretinoína foi estabelecido em 1988. Em 2003, a Comissão Européia lançou o programa visando harmonizar as medidas para o uso seguro dessa medicação e dos demais retinóides genéricos<sup>26</sup>. As principais diferenças nas medidas incluíam variações no período recomendado de uso de método contraceptivo; e frequência dos exames de gravidez, que foram explicadas pelas diferenças no tempo de meia-vida das medicações dos diferentes fabricantes. Porém as diferenças nas prescrições das medicações (validade máxima de até 7 dias com medicação por até 30 dias) ocorriam devido à ausência de um guia regulatório no Programa<sup>27</sup>.

Um estudo holandês relatou 143 casos gravidez com exposição à medicação em 22 países da União Europeia entre 2003 e 2004<sup>28</sup>. Na França, 147 gestações expostas foram relatadas entre 2003 e 2006<sup>29</sup>. Na Suíça um estudo publicado em 2017 estimou a ocorrência aproximada de 4 a 9 casos de exposição anual e 6% dos fetos expostos nascidos com alguma malformação<sup>30</sup>.

## **Bélgica**

Na Bélgica, o primeiro PPP foi introduzido em 2005. Uma revisão sistemática publicada em 2011<sup>31</sup> e atualizada em 2014<sup>35</sup> para incluir um total de 24 publicações entre 1992 e 2012 revelou que apenas 6-26% das prescrições cumpriam plenamente os requerimentos do PPP atual. Além disso, o estudo apresentava o registro de 0,2 a 1 caso de exposição fetal a cada 1000 nascidos vivos, com 65-87% destes resultando em término gestacional. O uso apropriado de método contraceptivo foi estimado de 48 a 99%.

Um estudo recente<sup>32</sup>, publicado em 2018, avaliou o conhecimento dos profissionais de saúde e as conformidades de seus cuidados realizados com o PPP Europeu na Bélgica. No período de dezembro de 2014 a março de 2015, os questionários foram preenchidos via internet por farmacêuticos, dermatologistas, clínicos generalistas e pacientes. Ao todo, 140 questionários foram preenchidos, 24 por dermatologistas, 24 por clínicos generalistas, 58 por farmacêuticos e 34 por pacientes mulheres.

O estudo revelou que 100% dos médicos, 98,3% dos farmacêuticos e 87,9% das pacientes tinham conhecimento sobre os riscos teratogênicos da isotretinoína; 87,9% das pacientes relataram que receberam informações sobre sua teratogenicidade. Apesar de 100% dos médicos e 98,3% dos farmacêuticos relatarem orientar devidamente as pacientes, apenas 41,7% dos dermatologistas, 4,2% dos clínicos generalistas, 24,1% dos farmacêuticos e 15% relataram conhecer o PPP desta medicação.

Acerca da conformidade das medidas de prevenção, apenas 77,1% dos médicos realizaram consultas mensais; 100% dos médicos e 87,9% dos farmacêuticos enfatizavam a necessidade de realização de método contraceptivo e 27,1% dos médicos e 29,3% dos farmacêuticos orientaram a necessidade de utilização de um segundo método contraceptivo. Apenas 14,6% dos médicos declararam solicitar exame laboratorial de gravidez pelo menos um mês antes do início do tratamento, a cada mês durante e um mês após o término do tratamento. Além disso, somente 8,6% dos farmacêuticos indicaram recusar-se a entregar a medicação caso a mesma tivesse sido prescrita para uso por período maior do que trinta dias<sup>32</sup>.

### **Dinamarca, Noruega, Países Baixos, Itália e Reino Unido**

Em 2017 foi publicado um estudo que avaliou a efetividade do PPP, monitorando as bases de dados que contribuía para a Plataforma EUROMediCAT realizadas na Dinamarca, Noruega, Países Baixos, Itália e o Reino Unido. O estudo revelou que nenhuma base de dados continha todos os dados necessários sobre as pacientes. Diversas prescrições não apresentavam dados suficientes que incluem informação sobre: o prescritor, o farmacêutico, o início e duração do tratamento, retirada ou não da medicação, e consentimento da paciente sobre conhecimento dos efeitos adversos e do risco de teratogênico da medicação<sup>33</sup>.

Além disso, no estudo realizado pela EUROMediCAT destacou-se a facilidade de acesso de compra online da medicação, transpassando os requerimentos necessários do PPP<sup>34</sup>, demonstrando a necessidade de uma maior fiscalização do acesso e monitorização do uso da medicação.

## **Turquia**

Desde 2007 na Turquia a medicação pode ser prescrita apenas por dermatologistas com a inclusão de um termo de consentimento fornecido pelo fabricante que deve ser assinado pelo paciente. No país há apenas 2 relatos de teratogenicidade relacionados à isotretinoína<sup>36, 37</sup>.

Em 2015 foi publicado por Ozyurt et al<sup>38</sup> um estudo retrospectivo que avaliou 57 mulheres em tratamento com isotretinoína para acne vulgar. As pacientes iniciaram o tratamento em 2012 e foram acompanhadas por 18 meses. O tratamento de cada paciente durou 6 meses e envolveu o uso acumulativo médio da dose de 120mg/kg. As pacientes tinham em média 21,75 anos de idade. Apenas 19,3% das pacientes eram sexualmente ativas e faziam uso de apenas um único método contraceptivo; não houve gravidez alguma nem durante o tratamento, nem 12 meses após.

O autor do estudo destaca que a idade de início da atividade sexual média neste país é relativamente tardia quando comparada aos demais, cerca de 18,4 anos de idade, devido principalmente à estrutura sociocultural conservadora turca. Além disso, o baixo número de relato de casos deve-se, possivelmente, a fatores como a baixa incidência de exposição fetal à medicação na população, o baixo número de notificações desses casos e pelo fato de o aborto sem justificativa antes de 12 semanas de gestação ser legalizado nesse país.

## **Austrália**

Na Austrália, apenas médicos especialistas em dermatologia são autorizados a prescreverem isotretinoína, exceto em áreas em que não há acessibilidade de atendimento por essa especialidade.

De acordo com os dados estatísticos do Medicare Australiano, entre o período de julho de 2006 e junho de 2016, estima-se que 164.000 prescrições anuais foram feitas sob o critério de

tratamento para acne cística severa irresponsiva a outra terapia<sup>39</sup>. Esse número, no entanto, provavelmente subestima o número total de prescrições realizadas em “off-label” para tratamento de acne moderada.

Há relatos de 15 abortos causados pela exposição fetal à isotretinoína<sup>40</sup>. No período entre os anos 1985 e 1993 e 11 casos de exposição fetal entre 1985 e 1990<sup>41</sup>. Além disso, entre 2003 e 2008, outro estudo revelou 66 casos de exposição fetal à medicação<sup>42</sup>.

### **Nova Zelândia**

Na Nova Zelândia as recomendações para iniciar o tratamento e realizar manutenção da paciente em uso de isotretinoína incluem: obter histórico sexual; informar adequadamente as pacientes sobre a necessidade de prevenção contraceptiva e sobre o elevado risco de teratogenia; utilizar duas formas de contraceptivos; realizar exames de gravidez antes de iniciar o tratamento e mensalmente antes de prescrever um novo receituário;

Bécares et al<sup>43</sup> realizaram o primeiro estudo que buscou avaliar os efeitos de densidade étnica sobre a saúde e experiências de discriminação racial na Nova Zelândia entre populações indígenas. Resultados mostraram que o aumento de densidade étnica Māori em determinada região está associado à uma redução de discriminação racial; todavia, as regiões em que essa população habita apresentam maior privação de acesso a serviços de saúde global.

Bem como em diversos países, o acesso da população geral ao atendimento com um dermatologista na Nova Zelândia é restrito. O atendimento do especialista no serviço público prioriza o atendimento de casos mais graves e o atendimento privado se dá em sua maior parte em regiões que apresentam maior poder econômico.

Para avaliar acesso à isotretinoína em diferentes grupos étnicos e de regiões com nível socioeconômico distinto, o estudo de Moodie et al<sup>44</sup> revelou que minorias étnicas indígenas

Maõri e pessoas com menor poder econômico apresentam menor acesso ao dermatologista em busca de tratamento de acne com a isotretinoína.

Um estudo realizado por Moodie et al<sup>45</sup> em 2008, para analisar a taxa de interrupção gestacional durante o uso de isotretinoína, identificou 39 pacientes que haviam abortado e feito uso da medicação nos 6 meses prévios. Esses casos resultaram em uma taxa de abortamento de 73 a cada 10.000 mulheres entre 10 e 44 anos de idade. Esse resultado revelou uma taxa muito superior ao esperado, apesar de ser aproximadamente metade da taxa para a população geral, 139 a cada 10.000 de mulheres entre 10 e 44 anos.

Devido a limitações de coleta de dados do estudo, suspeita-se que a taxa de gestação durante o uso de isotretinoína seja muito superior do que o suposto previamente. Análises mais profundas demonstraram a possibilidade de que, ao aumentar à acessibilidade das populações mais carentes, há um risco de aumento não somente em números absolutos de exposição fetal, mas também em números relativos.

Até 2009 apenas dermatologistas registrados estavam autorizados a prescrever isotretinoína. Porém, devido a restrição de acesso em determinadas populações e regiões<sup>44</sup>; à carência de experiência dos profissionais de saúde com a medicação e ao potencial aumento em incidência de exposição fetal, em 2009 a Agência de Gestão Farmacêutica (PHARMAC) declarou que médicos clínicos generalistas devem receber treinamento tendo em vista prescrever a medicação de forma segura.

Com o fim de promover apoio e orientar profissionais de Atenção Primária, a PHARMAC organiza seminários, divulga publicações acerca do assunto e requer que as prescrições sejam relatadas na base de dados de Indicador de Saúde Nacional (NHI) para que os dados de taxa de exposição fetal coletados apresentem maior acurácia.



## Singapura

Em Singapura, até 2005 o Centro Nacional da Pele (NSC) apresentava um *Guideline* específico para o uso de isotretinoína. Os critérios avaliados incluíam termo de consentimento, prevenção de gestação, análise laboratorial de lipidograma e função hepática e orientação de dose cumulativa ideal de 120 mg/kg para reduzir a recidiva da doença. Contudo a adesão ao *Guideline* era subótima. Um balanço realizado pelo NSC revelou uma baixa complacência desses critérios, de 37% em 2002 e 41% em 2005.

A fim de criar um sistema seguro e efetivo para a prescrição de isotretinoína conveniente tanto para médicos quanto para pacientes, o NSC criou a plataforma *e-isotretinoin chart*. O uso da plataforma online resultou em um notável aumento de conformidade com todos os critérios requeridos para a prescrição segura de 54,5% a 97,8% ( $p < 0.05$ ). Termo de consentimento foi assinado pela vasta maioria dos pacientes (98,3%), representando um aumento de 13,8% ( $P < 0.05$ ). Entre as pacientes, 100% realizaram teste urinário de gravidez, revelando um aumento de 66% comparado com o período de pré-implementação. Aumentos também foram observados na análise de dose cumulativa (de 13,5% para 99,5%/ $p < 0.05$ ), bem como na avaliação de função hepática e de trigliceridemia (aumento de 3,8% para 100%).

Em Singapura o Programa iPLEDGE não está disponível e a regulação do uso da isotretinoína não é centralizada. As similaridades entre o iPLEDGE e o *e-chart* incluem termo de consentimento compulsório e bloqueio automático da prescrição em caso de resultado de gravidez positivo. Enquanto o programa iPLEDGE almeja apenas a prevenção de exposição fetal, o *e-chart* analisa a investigação laboratorial de dose cumulativa, dose terapêutica alvo da medicação, exame urinário de gravidez, função hepática e perfil lipídico da paciente. O *e-isotretinoinchart* foi capaz de promover um aumento significativo de adesão dos médicos prescritores ao *Guideline* da NSC por meio de simples padronização de investigação, de dosagem e de análise evolutiva do tratamento<sup>46</sup>.

## Brasil:

Em comparação com os demais países analisados, o Brasil carece de uma plataforma online para que seja realizada a devida análise e padronização das medidas necessárias para prevenir exposição fetal à isotretinoína.

Em novembro de 2015, foi criado no país o Protocolo de uso da isotretinoína para o tratamento de Acne Grave. O mesmo não requer a realização de exame de gravidez um mês antes do início, nem após o término do tratamento; requer apenas a realização duas semanas antes do início da terapia. Além disso, não exige a investigação laboratorial de dose cumulativa e terapêutica alvo da medicação, nem preconiza a validade da prescrição de apenas sete dias com medicação para uso durante trinta dias<sup>47</sup>. Nas figuras 3 e 4 são apresentados os critérios analisados pelo IPLEDGE e pelo Protocolo Brasileiro para o tratamento com o ácido retinóico.

<b>Tabela 3</b> <b>Critérios analisados pelo programa IPLEDGE para prevenção de teratogenia por exposição fetal à Isotretinoína</b>
Avisos no rótulo da medicação para evitar uso na gravidez
Orientar os pacientes sobre seus efeitos adversos
Paciente deve assinar TCLE
Realizar e registrar 2 métodos contraceptivos 1 mês antes, durante e 1 mês após tratamento
Realizar exame de gravidez antes do início do tratamento e mensalmente antes de fornecer nova prescrição
Registro de pacientes, prescritores, farmacêuticos e vendedores na plataforma online do programa
Registros devem ser realizados na plataforma online
Farmacêuticos devem fornecer guia de orientações sobre a medicação
Validade da prescrição de apenas 7 dias com medicação para uso máximo de 30 dias

<b>Tabela 4</b> <b>Critérios analisados pelo Protocolo Brasileiro para prevenção de teratogenia por exposição fetal à Isotretinoína</b>
Avisos no rótulo da medicação para evitar uso na gravidez
Orientar os pacientes sobre seus efeitos adversos
Paciente deve assinar TCLE
Suspender o tratamento quando pacientes apresentarem a concentração de triglídeos sérica acima de 800mg/dl
Realizar exame de gravidez duas semanas antes do início da terapia
Realizar uso de dois métodos contraceptivos no período de um mês antes até um mês após o término do tratamento

**Tabelas 3 e 4** - Critérios analisados pelo Programa IPLEDGE e pelo Protocolo Brasileiro.

Fontes: elaborada a partir da plataforma online iPLEDGE<sup>16</sup> (tabela 3) e Protocolo Brasileiro do uso de isotretinoína de 2015<sup>47</sup> (tabela 4).

## 5. DISCUSSÃO

É necessário que seja implementado no Brasil um Programa de Prevenção de Gravidez durante o tratamento com isotretinoína cujo protocolo exija o cumprimento das orientações dos fabricantes da medicação. Para a execução de um Programa de Prevenção de Gravidez ideal, o seu protocolo deverá padronizar as orientações necessárias quanto à avaliação da dose cumulativa, dose terapêutica alvo da medicação, e análise laboratorial de função hepática e lipidograma, bem como exame urinário de gravidez previamente e ao longo de todo o tratamento.

É imperativo que o profissional de saúde tenha conhecimento sobre os efeitos adversos do uso da isotretinoína, avalie exames laboratoriais de gravidez, lipidograma e função hepática antes de prescrever a medicação; seja capaz de orientar adequadamente pacientes mulheres em idade fértil sobre o uso correto dos métodos contraceptivos; devendo este ser realizado por pelo menos um mês antes do início do tratamento, ao longo de todo o tratamento e 5 semanas após o término da terapia medicamentosa<sup>48</sup>.

Exposição fetal continuará ocorrendo caso pacientes não sejam orientadas adequadamente ou sejam negligentes quando aos cuidados necessários para o uso da medicação. Medidas mais rígidas devem ser tomadas para que as recomendações sejam dadas, compreendidas e seguidas pelos prescritores e pelas pacientes. Termo de consentimento livre e esclarecido deve sempre ser preenchido para assegurar a compreensão plena das pacientes acerca os riscos teratogênicos, efeitos adversos e recomendações do seu uso.

Os farmacêuticos devem ser incluídos no processo de verificação da realização de exames de gravidez e o uso de contraceptivo antes de liberar mensalmente a medicação. Esses profissionais devem enfatizar as orientações de cuidados dadas pelo médico prescritor tendo em vista promover uma maior compreensão dos cuidados necessários para o uso dessa medicação. A aquisição de medicação deve ser liberada apenas após realizada essa devida verificação. A

prescrição médica deve possuir validade máxima de até 7 dias, contendo medicação necessária para apenas 30 dias de tratamento.

A criação desse Programa deverá otimizar a atuação segura e efetiva de médicos prescritores e farmacêuticos e, de forma conveniente, promoverá uma maior compreensão das pacientes em tratamento com a isotretinoína e redução de incidência de teratogenia causada pela medicação.

## **6. CONCLUSÃO**

É fundamental que no Brasil seja criado um Programa de Prevenção de Gravidez para o uso de isotretinoína por mulheres em idade fértil. Uma plataforma online deve ser acessível aos profissionais de saúde promovendo monitoramento e padronização dos critérios necessários para aquisição e uso da medicação de forma segura. Tal programa deverá conter um protocolo que otimize a compreensão das pacientes sobre os riscos da medicação, que assegure tratamento adequado e promova a prevenção efetiva de gravidez.

A teratogenia causada pela isotretinoína é uma falha multidisciplinar evitável. Afim de prevenir teratogenia é imprescindível que médicos prescritores da medicação, bem como farmacêuticos e pacientes, familiarizem-se com as recomendações do fabricante da medicação. A orientação dada pelo médico às pacientes sobre os efeitos adversos e teratogênicos da medicação e acerca da realização dos métodos contraceptivos deve ser clara e objetiva. Farmacêuticos devem ser incluídos na verificação da validade da prescrição e promover o acesso seguro e restrito da medicação. Por fim, medidas de prevenção de gravidez devem ser exercidas pela paciente com extremo rigor.

## 7. RELATO DE CASO

Recém-nascido à termo (38 semanas), parto cesáreo eletivo, feminino, nasceu em boas condições de vitalidade. Apgar 8/9. Peso ao nascimento 3.050g. Foi encaminhada para o Alojamento Conjunto (ALCON). Mãe utilizou isotretinoína durante as 12 semanas iniciais da gestação. Foram constatados ao exame físico malformações congênicas bilaterais em pavilhão auditivo externo e presença de sopro cardíaco.

Com apenas 24 horas de vida, foi encaminhada para Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) por ter evoluído com dificuldade na amamentação e aceitação de dieta por translação. Na UTIN, foi passada sonda gástrica e introduzida dieta. Foram solicitadas as investigações das malformações. Com 1 dia de vida, foi avaliada pela otorrinolaringologia que sugeriu a realização de Tomografia computadorizada (TC) de mastóides e BERA. Apresentava sinais de displasia congênita auricular bilateral (Altmann II). Avaliada pela equipe da Cardiologia a qual realizou diagnóstico inicial de Tetralogia de Fallot — afastado posteriormente —, concluiu-se por Comunicação interventricular com cavalgamento da aorta. Evoluiu com episódios de vômitos mesmo com medicações e medidas posturais antirefluxo. Aos 21 dias de vida foi realizada investigação com US e exame contrastado afastando a hipótese de estenose hipertrófica.

Aos 22 dias de vida, começou a apresentar piora do padrão respiratório acompanhado de febre. Instalado *Continuous positive airway pressure* (CPAP) porém apresentou apnéia não responsiva com ventilação não invasiva, realizou-se intubação orotraqueal acoplada em ventilação mecânica. Realizado rastreio infeccioso que detectou leucopenia e aumento do PCR. Análise do Líquido cefalorraquidiano apresentou anormalidades. Coletadas culturas e iniciado vancomicina e cefepime. Reavaliada pela Cardiologia que sugeriu o uso de dobutamina por descompensação da doença de base até melhora clínica. Fez uso da droga por 2 dias. Exame de Hemocultura evidenciou presença de *Klebsiella pneumoniae* MS e realizada suspensão da vancomicina. Extubada após 4 dias permanecendo em ar ambiente. Recebeu por 10 dias

tratamento com cefepime. Após controle infeccioso, lactente persistiu com quadro de vômitos. Tomografia Computadorizada de crânio afastou possível causa que justificasse um quadro de hipertensão intracraniana.

Aos 38 dias de vida, TC de abdome com o contraste que apresentou passagem filiforme da substância pelo duodeno. Foi realizado laparotomia exploradora aos 40 dias de vida, sendo constatada presença de má rotação intestinal, com aderência próxima ao ângulo de Treitz; foi realizado gastro-duodeno-anastomose em *Diamond shape* devido membrana duodenal; e passagem de sonda transanastomótica. Desde então, seguiu em dieta por sonda nasoentérica com dificuldades na progressão e com medicações antirrefluxo em dose máxima. Apresentou desnutrição, dificuldade no ganho ponderal e distúrbio de sucção associado, sendo acompanhada com equipe de fonoterapia.

Aos 80 dias foi realizado a funduplicatura de Nissen e gastrostomia. Procedimento foi realizado sem intercorrências. No pós-operatório, teve boa evolução e a boa aceitação da dieta assim que foi reintroduzida. Quando atingiu dieta plena por gastrostomia, foi transferida para enfermaria pediátrica.

Figura 1 – Imagens da Recém-nascida.



FONTE: Elaborado pelo autor e obtida com devida autorização da responsável legal

## REFERÊNCIAS

1. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in Pregnancy and Lactation. *Obstetrics & Gynecology*. 2009; 113(1):166–88.
2. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1979; 300: 329–333.
3. Nelson AM, Gilliland KL, Cong Z, et al. 13-cis retinoic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in human SEB-1 sebocytes. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2178–2189.
4. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin mediates 13-cis retinoic acid-induced apoptosis of human sebaceous gland cells. *J Clin Invest* 2008; 118: 1468–1478.
5. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol* 2012; 132: 2198–2205.
6. Fathy A, Mohamed RW, Ismael NA, et al. Expression of toll-like receptor 2 on peripheral blood monocytes of patients with inflammatory and noninflammatory acne vulgaris. *Egypt J Immunol* 2009; 16: 127–134.
7. Centers for Disease Control. Isotretinoin – a newly recognized human teratogen. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1984; 33: 171.
8. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1985; 313: 837–41.
9. Rosa FW. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 1986; 315: 262–263.
10. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Review of Isotretinoin and Psychiatric Adverse Reactions 2014. Disponível em: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/391670/isotretinoin\\_and\\_psychiatric\\_disorders\\_PAR\\_Final\\_web.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/391670/isotretinoin_and_psychiatric_disorders_PAR_Final_web.pdf) acessado Jul 2018.

11. Browne H, Mason G, Tang T. Retinoids and pregnancy: an update. *The Obstetrician & Gynecologist* 2014;16: 7–11.
12. Perlman SE, Leach EE, Dominguez L, et al. “Be smart, be safe, be sure”. The revised Pregnancy Prevention Program for women on isotretinoin. *J Reprod Med* 2001; 46(2Suppl): 179–185.
13. Food and Drug Administration. Background of Isotretinoin Teratogenic Risk Management Plan 2004. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/04/briefing/4017B1-02 AC Intro Review-Section A Tab 1.pdf> acessado em Julho de 2018.
14. Brinker A, Kornegay C, Nourjah P. Trends in adherence to a revised risk management program designed to decrease or eliminate isotretinoin-exposed pregnancies: evaluation of the accutane smart program. *Arch Dermatol* 2005; 141: 563–569.
15. Mendelsohn AB, Governale L, Trontell A, et al. Changes in isotretinoin prescribing before and after implementation of the System to Manage Accutane Related Teratogenicity (SMART) risk management program. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 615–618.
16. Plataforma online do programa iPLEDGE: <https://www.ipledgeprogram.com/iPledgeUI/aboutProgram.u> acessado em Julho 2018
17. Shin J, et al. The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system. *J Am Acad Dermatol* 2011; vol 65 nº 6.
18. Cheetham TC, Wagner RA, Chiu G, et al. A risk management program aimed at preventing fetal exposure to isotretinoin: retrospective cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 442–448.
19. Choi JS, Koren G, Nulman I. Pregnancy and isotretinoin therapy. *CMAJ* 2013;185:411-3.
20. Boucher N, Beaulac-Baillargeon L. Pregnancy prevention among women taking isotretinoin: failure to comply with the recommendations. *Can Fam Physician* 2006;52:338-9.
21. D. Henry et al., Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy. *CMAJ*. 188, 723–730 (2016).



22. Honein MA, Moore CA, Erickson JD. Can we ensure the safe use of known human teratogens? Introduction of generic isotretinoin in the US as an example. *Drug Saf* 2004;27:1069-80.
23. Wysowski DK, Swann J, Vega A. Use of isotretinoin (Accutane) in the United States: rapid increase from 1992 through 2000. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:505-9.
24. Bérard A, Azoulay L, Koren G, Blais L, Perreault S, Oraichi D. Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: a population-based perspective. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;63(2):196–205. doi:10.1111/j.1365-2125.2006.02837.x
25. Lott JP, Kovarik CL. Availability of oral isotretinoin and terbinafine on the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:153-4.
26. European Medicines Agency (EMA). Annex I of the Summary information on a referral opinion following an arbitration pursuant to article 29 of directive 2001/83/EC for isotretinoin. 2003. Disponível em:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Isotretinoin\\_29/WC500010881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Isotretinoin_29/WC500010881.pdf) (acessado em Julho de 2018).
27. Crijns HJ, Straus SM, de Gispén-Wied C, et al. Compliance with Pregnancy Prevention Programs of Isotretinoin in Europe: A Systematic Review 2013. *Br J Dermatol*; 164. 238-44.
28. Crijns I, Straus S, Luteijn M, Gispén-de Wied C, Raine J, de Jong-van den berg L. Implementation of the harmonized EU isotretinoin pregnancy prevention programme: a questionnaire survey among European regulatory agencies. *Drug Saf*. 2012;35(1):27-32.
29. Autret-Leca E, Kreft-Jais C, Elefant E, et al. Isotrétinoïne exposure during pregnancy—assessment of spontaneous reports in France. *Drug Saf*. 2010;33(8):659-665.
30. Swissmedic. Health Professional Communication (HCP)—Bon usagedes rétinoides. 2017: 7–11. Disponível em:  
<https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/03737/index.html?lang=fr>.  
Accessado julho 27, 2018.
31. Crijns HJ, Straus SM, Gispén-de Wied C, et al. Compliance with pregnancy prevention programmes of isotretinoin in Europe: a systematic review. *Br J Dermatol* 2011; 164: 238–244.

32. Lelubre M, Hamdani J, Senterre C, et al. Evaluation of compliance with isotretinoin PPP recommendations and exploration of reasons for non-compliance: Survey among French speaking health care professionals and patients in Belgium. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018;1–6.
33. Charlton RA, et al. The limitations of some European healthcare databases for monitoring the effectiveness of pregnancy prevention programmes as risk minimisation measures, *Eur J Clin Pharmacol.* 2018 Apr;74(4):513-520. doi: 10.1007/s00228-017-2398-9. Epub 2017 Dec 11
34. Lagan BM, Dolk H, White B, Uges DRA, Sinclair M. Assessing the availability of the teratogenic drug isotretinoin outside the pregnancy prevention programme: a survey of e-pharmacies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety.* 2014, 23(4):411–418.
35. Crijns I, Zomerdijk I, Sturkenboom M, Berg L, Straus S, A comparison of pregnancy prevention programmes in Europe, *Expert Opinion on Drug Safety.* 2014, 13:4, 411-420,
36. Ceviz N, Ozkan B, Eren S, Ors N, Olguntürk R. A case of isotretinoinembryopathy with bilateral anotia and Taussig-Bing malformation. *Turk J Pediatr* 2000; 42: 239-41.
37. Almis H, Kum YE, Onal Y, Yakinci C. A preventable problem: Isotretinoinembryopathy. *Turk Arch Ped* 2011; 47: 149-50.
38. Ozyurt S, Kaptanoglu AF. Systemic Isotretinoin Treatment and Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study from Turkey. *The Eurasian Journal of Medicine.* 2015;47(3):179-183.
39. Medicare AustraliaStatistics. Medicare Item Reports. 2016.Disponível em: [http://medicarestatistics.humanservices.gov.au/statistics/mbs\\_item.jsp](http://medicarestatistics.humanservices.gov.au/statistics/mbs_item.jsp) acessado em Julho 2018.
40. Chan A, Keane RJ, Hanna M, et al. Terminations of pregnancy for exposure to oral retinoids in South Australia, 1985–1993. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35: 422–426.
41. Lee ML, Cooper A. Survey of Australian isotretinoin prescribing. *Australas J Dermatol* 1991; 32: 13–16.

42. Therapeutic Goods Administration. Australian National Drugs and Poisons Schedule Committee: Record of Reasons. 54th meeting 2008. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/ndpsc-record-54.pdf> acessado em julho de 2018.
  
43. Bécares, Laia, Donna Cormack, and Ricci Harris. “Ethnic Density and Area Deprivation: Neighbourhood Effects on Māori Health and Racial Discrimination in Aotearoa/New Zealand.” *Social Science & Medicine* (1982) 88 (2013): 76–82. *PMC*. Web. 24 July 2018.
  
44. Moodie P, Jaine R, Arnold J, et al. Usage and equity of access to isotretinoin in New Zealand by deprivation and ethnicity. *N Z Med J* 2011; 124: 34 –43.
  
45. Moodie P, Jaine R, Arnold J, et al. Terminations of pregnancy associated with isotretinoin use in New Zealand. *N Z Med J* 2011; 124: 59–66.
  
46. Tang MB, Tan ES, Tian EA, et al. Electronic e-isotretinoin prescription chart: improving physicians’ adherence to isotretinoinprescription guidelines. *Australas J Dermatol* 2009; 50: 107–112.
  
47. Protocolo de uso da isotretinoína Aprovado pelo Ministério da Saúde - Portaria Nº. 1159, de 18 de novembro de 2015
  
48. Kovitwanichkanont T, et al. A comparative review of the isotretinoin pregnancy risk management programs across four continents. *International Journal of Dermatology* 2018 Sep; 57 (9): 1035-1046.